

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-58936

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

序内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月14日

A 61 K 31/785
9/68
47/34

ADN

7431-4C

7624-4C

D

7624-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全13頁)

⑮ 発明の名称 活性成分のための糖剤デリバリーシステム

⑯ 特 願 平2-189621

⑰ 出 願 平2(1990)7月19日

優先権主張 ⑱1989年7月20日⑲米国(U S)⑳383,373

⑳ 発 明 者 ロバート・ケイ・ヤング アメリカ合衆国ニュージャージー州(07869)ランドルフ、ロツクイータムロード12
㉑ 発 明 者 シュリー・シー・シャーマン アメリカ合衆国オハイオ州(45242)シンシナティ、インディアンハイッドドライブ5400
㉒ 発 明 者 シヤン・シヤン・シエウ アメリカ合衆国ニュージャージー州(07869)ランドルフ、センターグロウブロード44 エスー14
㉓ 出 願 人 ワーナー・ランパー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950)モリスブレインズ、ティバーロード201
㉔ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 活性成分のための糖剤デリバリーシステム

2. 特許請求の範囲

- 1)(a) レシチン、炭素約4個またはそれより少ない鎖長のポリオキシアルキレン、融点100℃またはそれより小さいグリセリド、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、合成および天然のワックスおよびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも一つで予備コーティングされたイオン交換樹脂；および
- (b) 最終デリバリーシステムの重量を基にして、ゼラチン約0.1〜約5重量%および、グリセリンおよびその低級アルキル(C₁₋₃)エステル誘導体よりなる群から選択される溶解剤物質を含有するバインダー系、甘味

料；および水約1〜約30重量%を含有する糖剤マトリックス、

を含有し、イオン交換樹脂はコンスチボールおよび有能基としてイミダズリウム基を有する陰イオン交換樹脂よりなる群から選択される、イオン交換樹脂のための阻礙可能な糖剤のデリバリーシステム。

2) 有効成分の予備コーティングのために使用する物質が糖剤デリバリーシステムの約1〜約10重量%の量で存在する請求項1記載のデリバリーシステム。

3) コーティングの有効成分に対する比が約1:3〜約1:8重量部である請求項1記載のデリバリーシステム。

4) 有効成分の予備コーティングのために使用する物質が、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポリオキシブチレン、これらの共重合体およびこれらの混合物よりなる群

から選択される請求項1記載のデリバリーシステム。

- 5) ポリアルキレングリコールがポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールおよびこれらの混合物よりなる群から選択される請求項1記載のデリバリーシステム。
- 6) バインダー系がゼラチン約0.1~約5.0重量%および増潤剤物質約0.1~約2.5重量%を含有する請求項1記載のデリバリーシステム。
- 7) 増潤剤がグリセリン、トリアセチン、トリブチリンおよびこれらの混合物よりなる群から選択される請求項1記載のデリバリーシステム。
- 8) 非イオン性親水コロイドガムが更に配合される請求項1記載のデリバリーシステム。
- 9) ガムが、グアガム、ローカストビーンガムおよびこれらの混合物よりなる群から選択さ

また、有効成分を放出しないものとし；

- (b) (i)ゼラチン並びにグリセリンおよびその低級アルキル(C_{1-4})エステル誘導体よりなる群から選択される増潤剤；甘味料；および水約1~約30重量%の溶液を形成させる段階を包含する錠剤マトリックス調製を行ない；そして

- (c) (a)および(b)の混合物を混合し；そして、

- (d)得られたデリバリーシステムを成型すること

を包含し、ここでイオン交換樹脂はコレステロールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有する陰イオン交換樹脂よりなる群から選択されるものである、イオン交換樹脂のための錠剤デリバリーシステムを調製する方法。

- 13) 予備コーティングイオン交換樹脂が薬学的有効量で存在する請求項1記載のデリバリー

れる請求項8記載のデリバリーシステム。

- 10) ベクチン、甘味料、フレーバー、着色料、湿潤剤、充填剤、乳化剤、増粘剤およびこれらの混合物よりなる群から選択される物質を更に含有する請求項1記載のデリバリーシステム。

- 11) 請求項1記載のデリバリーシステムの治療有効量を投与することを包含する高コレステロール血症および関連疾患の治療方法。

- 12)(a) レシチン、炭素約4個またはそれより少ない鎖長のポリオキシアルキレン、融点 100°C またはそれより小さいグリセリド、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、合成および天然のワックスおよびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも一つでイオン交換樹脂を予備コーティングし、その際コーティングは有効成分の機能を妨害せず、

システム。

- 14) 予備コーティングイオン交換樹脂が最終製品の約15~約30%を構成する請求項1記載のデリバリーシステム。

- 15)(a) イオン交換樹脂が、レシチン、炭素約4個またはそれより少ない鎖長のポリオキシアルキレン、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、およびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも一つでコーティングされたイオン交換樹脂；および、

- (b)ゼラチン、並びに、グリセリンおよびその低級アルキル(C_{1-4})エステル誘導体よりなる群から選択される増潤剤物質を含有するバインダー系；甘味料；および水約1~約30重量%を含有する錠剤マトリックスを含有し、イオン交換樹脂はコレステロールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有す

る陰イオン交換樹脂よりなる群から選取されるものである糖剤デリバリーシステムの治療有効量を投与することを包含する高コレステロール血症および関連疾患を治療する方法。

16) 予備コーティングを室温で行ない、単独混合、噴霧コーティング、噴霧乾燥または流動床顆粒化の方法の1つを使用する請求項15記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は繊維および薬品のような有効成分のための新しい糖剤デリバリーシステム (confectionery delivery system) に関する。糖剤デリバリーシステムは咀嚼可能なマトリックスおよび有効物質を含有し、その組合せは好ましくはともに脂肪を含まず、スクロースを含まず、従って低カロリーのものである。食物繊維および/または薬品のような有効物質をデリバリーシステムに配合し効果的にマスクすることがで

る。有する場合に特に問題となる。コレステルアミンおよび塩化カリウムのような薬品は不快な味を呈するものとして知られている。これまでにこれらの薬品の味をマスクする製品が開示されているが、製品そのものがその不快な味を有するという欠点があることがしばしばであった。

従って、繊維または薬品を含有する従来の製品を患者が使用する場合によく起こることは、指示された用量または服用回数に従わない点であり、このため治療効果が低減している。

嗜好性のある薬品処方を開示する2つの特許は、親水性セルロースにコレステルアミンを組合せるためにコアセルベーション法を使用している。米国特許第3,974,272号は、水性媒体およびコレステルアミンを含有する嗜好性の有る顆粒処方を開示している。高コレステロール血症を治療する方法が特許請求されている。セルロ

ース。繊維および/または薬品の不快な味および口中感が効果的にマスクされ、有効成分の実質的な水和はデリバリーシステムが口腔を通過するまで遅延される。得られる製品は実質的により嗜好性の高いものであり、粒状性や香味、繊維質のテクスチャーが本質的に消失している。デリバリーシステムおよびそれから調製した製品は良好な味を有しているため、患者が治療指示を遵守するのを容易にする。

指示される繊維の1日当り用量は、極めて大量である場合が多く、1日に数回、繊維または繊維組成物を患者に投与することが必要である。その利点は消費者の公衆によく知られているが、食物繊維を含む製品の不快な繊維質の口中感およびテクスチャーのため、患者が指示された用量を守るのに消極的になってしまう。

指示された薬物原形の患者による遵守は、薬品が不快な味、後味またはザラザラした口中感

を有する場合に特に問題となる。コレステルアミン/ガムコロイドを含有する咀嚼可能な製品が開示されている。

英特許第1,446,352号は、高コレステロール血症および胆硬症の治療に有用な嗜好性のある組成物に関する。この発明は「セルロース親水コロイド懸濁液とのコレステルアミンのコアセルベート」を含有する液体組成物を提供している。「コアセルベート」という用語は、反対の電荷を有する2つの親水性物質のコアポレーションを指す。代表的な親水コロイドはメチルおよびエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースである。水不溶性分散剤、例えば、置換カルボキシメチル澱粉は任意の成分である。組成物の調製に際しては、乾燥混合および80微米西標メッシュスクリーンの通過により、親水コロイドと重量部をコレステルアミン4〜10重量部と含

得させる。次に得られる粉末を液体と混合し、コアセルバートを形成し、これを凝口投与する。

食物繊維に関しては、繊維質の口中感をマスクするために多くの試みがなされている。種々のベイクド製品、グラノーラタイプ製品、シリアルおよびスナックフード製品において、顆粒系に繊維を配合することが試みられている。これらの製品は一般的にカロリー値が高く、比較的食物繊維は少ない。従来技術の問題点は、脂肪、多価アルコール、固形砂糖または澱粉のような種々の物質を使用することにより繊維の不快な味およびテクスチャーを醸成していた点であった。その目的は有る程度は達成されるが、これらの物質はカロリー値を増大させ、有効量を希釈する。大量の繊維、例えば、約5%を超える量では、不快な繊維質の口中感を持った典型的な乾燥風味になってしまう。

低下させる脂肪が含まれる。グアガムを除き、可溶性食物繊維の殆どは粒径が微細でない限り、充分または均一に水和しない。しかしながら微細な粒子は取り扱いや加工処理が困難であり、食物繊維を10~15%より多く含有する製品は嗜好性に沿わない繊維質のテクスチャーを有している。

摩擦およびイオン交換樹脂のような特定の製品の機能および有効性は有効成分の表面積により変化するとはよく知られている。微細な粒子は、重量に対しより大きい表面積を有し、周知、より大きい有効成分表面積を有するため、粗い粒子よりもより効果的に所望の治療作用を示す。例えばイオン交換樹脂、例えばコレステロールアミンの場合は、より大きい表面積により胆汁酸の吸収が促進され、イオン交換が増大し、その他の表面現象も促進される。繊維の場合は、表面積が増大されることにより、液体、生体代

整腸作用および腸運動の促進を特に意図した繊維製品は水中でスラリー化するものを包含する。従来の繊維製品を作成する試みに関しては、繊維を水に加えてスラリーとして飲用する際には、繊維が凝集し、粘液質の口当たりの悪い塊を形成していた。これらの繊維の凝集体は水和した親水コロイド、例えばサイリウムよりなるものであった。凝集を最低限にするためには大量の賦形剤が必要であった。これらの賦形剤または分散剤は一般的に、砂糖、デキストロース等の炭水化物または脂肪物質であり、高カロリーであった。

従来、繊維は微細粉末として可食物質に配合している。これには幾つかの理由がある。微細粉末化された繊維は水和した際に「フィクシェイブ」凝集、例えば、中心部が乾燥し表面が凝集している凝集体を作成する傾向が少ない。更に、繊維の精製過程にはしばしば繊維の粒徑を

粗大化する傾向がある。その結果、治療上望ましい、吸収による体重増加および膨満が起こるのである。

粗い支持体粒子は、微細な粒子と同様に有効であるのに充分な有効表面積を有さないが、より微細な粒子もまた、取り扱い、加工処理および調製における特定の課題点を有している。より微細な粒子は、より粗い粒子より大きい総表面積を有しているため、感覚的に過度の乾燥感または顆粒感を与える傾向を有し、特定の繊維の場合はペースト状の口当たりを与える。これらの感覚特性は望ましくない。さらに、デリバリーシステムマトリックス、例えば糖質凝集物に治療量の微細粒子を添加する場合、微細粒子は最終製品の経路特性を破壊する傾向を有する。

本発明は食品および繊維のような有効成分のための阻礙可能なデリバリーシステムに関する。

ポリバリーンステムは、下記成分：

(a) レシチン、炭素数4個またはそれより少ない鎖長のポリオキソアルキレン、融点100℃以下のグリセリド、分子量3,700またはそれより小さいポリアルキレングリコール、合成および天然のワックスおよびこれらの混合物よりなる群から選択される物質少なくとも一つで予備コーティングされたイオン交換樹脂；および

(b) ゼラチン、および、グリセリンおよびその低級アルキル(C₁₋₁₂)エステル誘導体よりなる群から選択される湿潤剤物質を含有するバインダー系；香料；および水約1〜約30重量%を含有する糖剤マトリックス

を含有する。

本発明の成功のためには、苦味および望ましくない口中感またはテクスチャーの効果的なマスキングを行うことが重要である。従って有効

有効成分は一般的に使用する薬品または繊維の種類に応じた治療用途で最終役与形態中に存在する。一般的に、有効成分および予備コーティングは相役与形態の約15〜約30重量%とする。

予備コーティング物質

これらの物質は有効成分に容易に付着し、少なくとも部分的、好ましくは完全なコーティングを形成することが可能でなければならない。そのようにすることにより、コーティングが障壁となって有効成分に特有の苦味および／または望ましくないテクスチャー特性をマスクするのに役立つ。障壁はまた、安定性の観点から、有効成分の保護も行う。しかしながらコーティングは有効成分の適切な放出を可能にするものであり、有効成分の有効性の機能を妨げてはならない。コーティングの有効成分に対する比は約1:11〜約99:1重量部の範囲である。

成分は糖剤マトリックスへ配合する前に処理を行う。前述した物質の一つ以上を用いて有効成分を予備コーティングすることが必要である。

『予備コーティング』という用語は糖剤マトリックスへの配合の前に有効物質に付着させたり、その上に膜を形成したり、または何らか別の方法でこれをコーティングするのに用いてよい種々の従来の方法を指す。有用なコーティング方法は、単純な混合、噴霧乾燥、凍結乾燥、流動床顆粒化、凝集、噴霧コーティング、噴霧乾燥および押し出し、並びに当該分野で知られているカプセル化方法を包含する。

使用する特定のコーティング方法は、選択される有効成分の種類に大きく依存している。例えば、有効成分が食物繊維である場合、単純混合または噴霧コーティングが望ましい。有効成分がコレステロールアミンのような薬品である場合は、単純混合または流動床顆粒化が望ましい。

前述したコーティング物質のうち、レシチンは多くの膜脂を有するため好ましい。例えば、レシチンの乳化特性は有効成分の表面を濡湿させるのに寄与し、糖剤マトリックスへの配合を容易にすると同時に、溶液または懸液中で加水分解される際に有効成分の塩和性に寄与する。レシチンの精製等級が好ましく、例えば固形物含有量が約95%以上であるのが好ましい。レシチンは、粉体または固体ではなく、室温で溶入可能な成分であることが必要である。『Condensed Chemical Dictionary』第9版、Van Nostrand Reinhold, 1977では、レシチンはリン酸のコリンエステルへ結合した脂肪酸のジグリセリドの混合物として定義されている。レシチンは典型的にはホスホグリセリドまたはホスファチドとして分類される。本発明のコーティングにおいては、レシチンは好ましくは最低約95重量%のホスファチドを含有する。この純度水準

は一般的に、市販レンテンにおいては、「95%アセトン不溶性」と記載されている。「95%アセトン不溶性」という表現は、アセトン中にレンテンを溶解させる際に、ホスファチド部分の95%が不溶性のまま残ることを指している。油、水分および可溶性ホスファチドのような残りの不純物は、溶解され抽出される物質の5%に相当する。

有効成分のためのコーティング物質として有用なポリオキシアルキレンは、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポリオキシブチレン、これらの共重合体ならびに混合物を包含する。

有効成分のためのコーティング物質として有用なグリセリドは口中で軟化するように、180℃またはそれより小さい融点または融点範囲を有さなければならない。ここで使用する「グリセリド」という用語はグリセロールのヒドロキ

ックス、ペトロラタムおよびカーボワックスである。これらのワックスの混合物も有用である。

予備コーティング物質は総デリバリーシステムの約1〜約10重量%、好ましくは約2〜約5重量%の量で使用してよい。

有効成分

「有効成分」という用語は、予備コーティングまたは示コーティングの状態で糖質デリバリーマトリックスに配合される糖類または薬品を指す。

「可食」という用語は体内で使用するかまたは機能を発揮するような全ての物質を包含する意味を有する。即ち、吸収されない物質および吸収される物質が包含され、非消化性および消化性の物質も包含される。

「微細」粒子という用語は、約70より大きい標準米国ノッシュサイズ数のものを指す。「粗

シ」は約70以上の粒径と置き換わっているようなグリセロールと脂肪酸のエステルである一般的に知られるグリセリドを指す。グリセリドは有効成分上に疎水性コーティングが望まれる場合に有用である。

有効成分のためのコーティングとして有用なポリアルキレングリコールには、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールおよびこれらの混合物が特に包含される。上記したように、ポリアルキレングリコールの分子量は約3,700以下でなければならない。

有効成分のためのコーティングとして有用な合成および天然のワックスは、動物性ワックス、植物性ワックス、石油ワックス等を包含する。ワックスの特定の例は、蜜蝋、ラノリン、ペイペリーワックス、カンデリラワックス、カルナウバワックス、パラフィンワックス、微結晶ワ

い」粒子とは、約70より小さい標準米国ノッシュサイズ数のものを指す。

「食物繊維」という用語は、人間において非消化性および非代謝性の食品成分を指すものであると理解されたい。しかしながら食物繊維は食品原料中に天然に存在する場合は脂肪、蛋白質および炭水化物を含む少量の消化性成分を伴っているということはよく知られている。

食物繊維は2つの大まかな種類、即ち、不溶性食物繊維および水溶性食物繊維に分類できる。本発明の目的のためには、「不溶性食物繊維」とは化学的および酵素的処理により蛋白質、脂肪および炭水化物を除去した後に残存する可食物質の水不溶性部分を指す。例えば、フスマ、セルロース、ヘミセルロース、リグニン等が特に有用である。「可溶性食物繊維」とは、化学的および酵素的処理により蛋白質、脂肪および炭水化物を除去した後に残存する可食物質の水

痔瘻部分を指す。例えば、ペクチン、グアガム、ローカストビーンガム、アラビアゴム、カラヤゴム、およびガラクトワロンおよびガラクトマンナン類に由来する他のもの；ならびにオオバコ種子ガム、カラギーナン、コンニャクマンナンを含む。これらの可溶性繊維は哺乳類において、コレステロールの吸収を抑制し、胆汁酸塩の再吸収を抑制することが知られている。この利点には3重の作用機構が関わっていると考えられている。第1に、膨潤した繊維の全体のかさがコレステロールおよび胆汁酸塩を封鎖し、これにより吸収を防止する。第2に、繊維がコレステロールおよび胆汁酸塩を吸収し、物理的に体外に輸送する。最後に、繊維は糞塊の通過速度を増大させ、これによりコレステロールおよび胆汁酸塩の吸収が起こる時間を減少させる。食物繊維は繊維状物質に共通して備わっている体積増加作用を示す。

有用な食物繊維物質は、非セルロース多糖類、ペクチン、ガム、藻類多糖類、セルロース、ヘミセルロース、リグニン、粘多糖およびこれらの混合物を含む。食物繊維は、デリバリーシステム中、約1〜約75重量%、好ましくは約10〜約30重量%、最も好ましくは約12〜約25重量%の量で存在する。

有効成分を分類するために用いる場合、「薬品」という用語は、医薬、ビタミン、鉱物質補助剤および、疾患または病気の治療、予防、診断、治癒または緩和に用いることを意図したその他の化学的または生物学的物質、または、生体の構造または機能に影響するような物質を指す。これらの混合物も包含される。

本発明の錠剤体で使用してよい薬品の適当な種類は、大きく変化してよく、一般的にいずれかの特定の薬品の組合せである。代表的な種類および典型的な例は、下記のものを含む。

- (a) 鎮痛剤、例えば、デキストロメトルフアン、臭化水素デキストロメトルフアン、ノスカピン、クエン酸カルベタペンタン、および塩酸コルフェジオール；
- (b) 抗ヒスタミン剤、例えば、マレイン酸クロロフェニラミン、酒石酸フェニングミン、マレイン酸ピリラミオン、コハク酸ドキシラミン、およびクエン酸フェニルトロキサミン；
- (c) 解熱剤、例えば、塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、塩酸エフェドリン；
- (d) 種々のアルカロイド類、例えばリン酸コデイン、塩酸コデインおよびモルヒネ；
- (e) 鉱物質補助剤、例えば塩化カリウムおよび炭酸カルシウム、酸化マグネシウムおよび他のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩；
- (f) 緩下剤、ビタミンおよび制酸剤；

- (g) イオン交換樹脂、例えばコレスチルアミン、コレスチボールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有する陽イオン交換樹脂；
- (h) 抗コレステロール血剤および抗脂肪剤、例えばジエムフィプロジル；
- (i) 抗不整脈剤、例えばN-アセチルプロカイナムド；
- (j) 解熱剤、例えばアセトアミノフェン、アスピリンおよびイブプロフェン；
- (k) 食欲抑制剤、例えば塩酸フェニルプロパノールアミンまたはカフェイン；および
- (l) 嗜痰剤、例えばグアイフェネシン。

その他の有用な有効薬剤には、抗炎症物質、冠動脈拡張剤、脳拡張剤、末梢血管拡張剤、抗感染剤、肉痛神剤、抗痙攣剤、興奮剤、胃腸鎮静剤、抗下痢剤、抗アンギナ剤、血管拡張剤、抗高血圧剤、血管収縮剤および循環系治療薬、抗生物質、精神安定剤、抗精神病剤、抗腫瘍剤、

抗鬱血剤および抗血栓剤、催眠剤、安定剤、制吐剤、抗悪心剤、抗嘔吐剤、神経筋肉剤、高-および低血糖剤、甲状腺および抗甲状腺製剤、利尿剤、抗痙攣剤、子宮弛緩剤、栄養添加物、抗肥満剤、同化剤、赤血球造血剤、抗喘息剤、収縮剤、粘液分解剤、抗尿酸血剤等が含まれる。

これらの薬品および医薬の混合物も使用してよい。

好ましい薬品はコレステラルアミンおよび塩化カリウムである。コレステラルアミンは塩化ナトリウムに対する親和性および胆汁酸のような酸性物質への特に強力な親和性を有する塩基性陰イオン交換樹脂の塩化物塩である。外観は白色粉末であり、水に不溶であり、アミン様の悪臭とざらざらした口当たりを有する。コレステラルアミンは腸内で胆汁酸を吸収し、これと結合して、不溶性の複合体を形成し、これを体外に排

出すると考えられている。コレステロールはコレステロールの酸化により形成される胆汁酸の主な前駆体である。コレステロールの血中濃度はコレステラルアミンの投与により低下することができ、これにより、胆汁酸の低下およびコレステロール酸化促進がもたらされる。

本発明で使用するコレステラルアミンは可食陰イオン交換樹脂として知られる化合物の種類の代設的なものである。この種類の化合物は本発明において有用である。本発明で有用な陰イオン交換樹脂は、血中のコレステロール濃度の低下を誘導する低コレステロール血特性を有するような陰イオン交換樹脂を包含する。好ましい陰イオン交換樹脂は、コレステラルアミン、コレステロールおよび官能基としてイミダゾリウム基を有する陰イオン交換樹脂を包含する。好ましいイミダゾリウム型樹脂は、米国特許第4,557,930号に記載されており、その内容は参

考のため本明細書に組み込まれる。

コレステラルアミンの臨床成人用量は、1日当たり約5〜約50グラム、好ましくは約12〜約32グラム/日である。投与は一般的に約2〜10グラム、好ましくは約3〜4グラムの投与量で、1日約3または4回行う。

塩化カリウムは一般に冷水に溶解する粉末または錠剤として販売されている。成人用量は一般的に約1.02〜約2.56g(40〜100 mEq)/日であり、1日当たり約1または2回約50 mEqの量で投与される。

薬品はデリバリーシステム中、約0.1〜約35重量%、好ましくは約5〜約50重量%、最も好ましくは約10〜約30重量%の量で存在する。

糖質マトリックス

デリバリーシステムのテクスチャー、物理的特性および形態は所定の範囲内で成分の比を変化させることにより大きく変化するが、デリ

バリーシステムはチューイーなコンシステンシーおよびテクスチャーを有していることが好ましい。粗さまたは滑らかさは所望に応じて調節してよいが、この「チューイーさ」は好ましくは滑らかでクリーミーな性質である。

このチューイーなデリバリーシステムは、従来のゲルおよびヌガーとはテクスチャーおよび物理的形態において極めて異なっている点において新しいものである。これは主に独特の成分の組合せおよび水分含有量のバランスによるものであり、水分量は約1〜約30重量%の範囲に維持しなければならない。この範囲を外れるとデリバリーシステムは機能しなくなる。水分含有量が少なすぎると、脆く割れ易い製品となり、咀嚼性も悪く、有効成分のマスキングも効果的に行われぬ。水分の上限値においては、微生物の腐敗が問題となり、テクスチャーはチューイーさを失う。最終製品の構造的一体性を維持

するためにはデリバリーシステムの構造内に水を物理的に捕獲しなければならない。

バインダー系はゼラチンおよび凝固剤物質を含有し、これは水と組合せる場合には、デリバリーシステムに凝固を付与する。甘味料はデリバリーシステムの量を増大させるとともに甘味を付与する。

甘味料は一般的に広範囲の糖質から選択され、組成物の約8〜約20重量%、好ましくは約30〜約50重量%、そして最も好ましくは約40〜約45重量%の量で存在する。甘味料の限定しない代例は、キシロース、リボース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、デキストロース、マルトース、部分加水分解糖、ラクトース、水素酸加水分解物およびこれらの混合物を包含する。これらの甘味料の外に、ソルビトール、マンニトール、キシリトール等のような多価アルコール並びに種々の人口甘味

好ましくは約2〜約9重量%の量で配合する。ゼラチンおよびグリセリンまたはグリセリン誘導体との組合せにより、最終製品にチューイーさおよび弾力性が付与される。この組合せは本発明において重要である。グリセリンまたはその誘導体を伴わないゼラチンは、製品としての充分な構造的一体性を有する組成物および最終製品をもたらすが、有効成分のマスキングのための適切な口中感を得るために必要な滑らかさやチューイーなテクスチャーを欠いている。グリセリンまたはその誘導体を使用しない場合には、製品は堅固すぎて咀嚼できず、消費者の嗜好に合わず、注目されない。熱可塑性ゼラチンを使用して溶解性を得易くしたり、加工処理の容易さを得易くするのが望ましい。

最終形態におけるデリバリーシステムはゲルに粘性な特性を幾つかおよびスガー糖剤に似た特性の幾つかを有している半固体の中間水分系

料も配合してよい。これらの有用な人工甘味料には、アミノ酸系甘味料、ジペプチド甘味料、サッカリンおよびその塩、エースタルフェーム塩、サイクラメート、ステビオサイド、ジヒドロカルボン化合物、グリニン、グリチルリチンおよびこれらの混合物が包含される。

バインダー系は、最終デリバリーシステム約0.1〜約5重量%、好ましくは約0.5〜約3.0重量%の量のゼラチンを含有する。本発明の実施には重要ではないが、250ブルーム等級のゼラチンが好ましい。「ゼラチン」という用語は、加水分解作用によりコラーゲンより誘導した高平均分子量の水溶性蛋白質の不純質な混合物を指す。ゼラチン構造は、グリセリンおよびその低級アルキルエステル誘導体を配合することにより、変性される。グリセリンは水結合能を付与し、水分バランスの維持に寄与する。グリセリンは最終デリバリーシステムの約0.1〜約25重量%、

に分類できる。本発明のデリバリーシステムは、テクスチャー、構造および咀嚼特性において従来のゲルとは極めて異なっている。

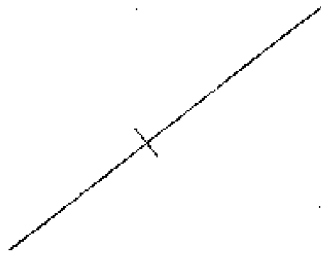
場合により本発明のデリバリーシステムに添加してよいフレーバーは随分分野でよく知られているものである。例えば、合成フレーバー油および/または植物、果、花、果実等より誘導した油、およびこれらの組合せが有用である。

代表的なフレーバー油は、スペアミント油、ペパーミント油、シナモン油、およびウィンターグリーン油（メチルサリシレート）を包含する。また、人工、天然および合成の果実フレーバー、例えば柑椀類油、例えばレモン、オレンジ、グレープ、ライムおよびグレープフルーツおよび果実エッセンス、例えばリンゴ、ストロベリー、チェリー、パイナップル等が有用である。

使用するフレーバー剤の量は、通常は、フレ

ーバーの種類、ペースの種類および所望のフレーバー強度のような要因に応じた好ましきの問題である。一般的に、最終製品の約0.01〜約5.0重量%の量が有用であり、約0.02〜約1.5重量%の量が好ましく、約0.03〜約1.2重量%の量が好ましい。

好ましい実施態様においては、本発明のデリバリーシステムは実質的に脂肪を含有せず、スクロースも含有しない。この種の処方は、食餌制限上の理由から脂肪および砂糖の摂取を調整することが必要とされている人向けである。典型的な好ましい実施態様を以下に示す。



事に有効である。

有効成分がコレステロールアミン樹脂である場合は、デリバリーシステムの水含有量に関して平衡状態を維持しなければならない。糖剤マトリックスおよび予備コーティングコレステロールアミンの平衡相対湿度(ERH)は、樹脂とマトリックスの間に水分の交換が殆ど起こらないためには、ほぼ同じでなければならない。また、マトリックスは外界への水分の散逸を防止できるものでなければならない。マトリックスから水分が失われると、その塗料のチューイーな特性が失われ、脆くなってしまふ。樹脂から担体への水の移行により、樹脂の構造が崩壊し、これにより、胆汁の吸収に必要な樹脂の会聚構造が破壊される。

本発明のデリバリーシステムは、コレステロールアミン樹脂内の水分の結合を維持するためには、過剰に加熱することなく、例えば水の沸点より

成 分	重量%	好ましい範囲 重量%
レシチン	4.00	2.0〜6.0
コレステロールアミン樹脂	20.00	10.0〜20.0
フラクトース	43.04	40.0〜45.0
ソルビトール	12.00	8.0〜45.0
ゼラチン	1.00	0.5〜3.0
グリセリン*	5.00	2.0〜9.0
親水コロイド**	0.10	
ペクチン	1.50	0〜10
クエン酸	0.50	0.3〜1.50
フレーバー/着色料	0.06	0.03〜1.2
水	12.00	8.0〜15.0

* 無水99.5%

** 0.04%グアガムおよび0.04%ローカストビーンガムを示す。

この実施態様はコレステロールアミンのザラザラした感じをマスキングするために特に好ましいことがわかっており、患者に薬品の治療有効量を供給する際に、従来のコレステロールアミン系と同

低い湿度で調製する。

場合によって配合される物質

本発明の可食マトリックスは、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよびタルクのような充填剤および錠物質補助剤；乳化剤；二酸化チタンのような着色剤；部分水素化パーム油およびココナツ油のような脂肪および油；炭性コーンスターチおよびタピオカデキストリンのような澱粉類；ならびに糖剤分野でよく知られているその他の従来の錠剤添加剤を包含する従来の添加物を更に含有してもよい。

コーティングの1つの実施態様において、デリバリーシステムのコーティングにチョコレート成分が効果的に使用されている。例えば、デリバリーシステムはキャンディーバー型に成型し、チョコレートまたはキャラメルで被覆することができる。

親水コロイド物質は場合によって配合される

成分であるが、テクスチャー調節剤として本発明において有用である。親水コロイド(hydrocolloid)は、水和形態または粉末形態でデリバリーシステムに混合する。親水コロイドが食物繊維である場合は、好ましくは粉末形態で添加する。例えば暖液中で水和する際に親水コロイドは殆ど瞬間的に滑り易くなる。この滑り易い性質が粒子に潤滑性を付与し有効成分のマスクに寄与する。このようにして親水コロイドはデリバリーシステムマトリックスの物理的特性を変化させる。親水コロイドは、有効成分の微細粒子を互いに結合させる機能を有し、高濃度では、口中での潤滑性を増大させる。潤滑性は主に水和した親水コロイド表面の滑り易い性質に由来するものである。この性質は、粒子が平滑で飲み込みやすく、不快なテクスチャーを有さないような消費者の口中知覚が得られる点において有利である。

スおよび変性セルロース、ペクチン、結液、澱粉、非セルロース多糖類、藻類多糖類およびこれらの混合物を包含する。

親水コロイド物質は、場合により、約0～約0.1重量%、好ましくは約0.02～約0.06重量%の量で存在する。

調製方法

一般的に、デリバリーシステムは有効成分を予備コーティングし、これを単離混合操作により糖剤マトリックスに添加することにより調製できる。予備コーティングは上記したコーティング方法の何れかを用いて行うことができる。糖剤マトリックスの調製に関しては、ゼラチンおよびグリセリンを先ず、他の任意の親水コロイド物質とともに均質になるまで水中で混合する。次に甘味料を添加し、その懸濁液を蒸発し、次に予備コーティング有効成分を同様に混入する。この時点で、フレーバー、着色料、ペクテ

しかしながら親水コロイド物質は、有効成分の機能を助長するものであってはならない。例えば、コレステルアミンのような陰イオン交換樹脂を有効成分として使用する場合には、グアガムまたはローカストビーンガムのような非イオン系の親水コロイド物質を使用しなければならない。これは従来のコレステルアミン特許、例えば陰イオン物質を添加していた米国特許第3,874,272号とは対照的である。本発明のデリバリーシステムにおける有効成分としてコレステルアミンを使用する場合は、陰イオン親水コロイド物質は、これが樹脂と結合する傾向を有し、阻害との適合容量を低下させることから、有用ではない。しかしながらその他の親水コロイド物質はその他の種々の有効成分とともに例示される。特に有用な親水コロイド物質は、天然および変性ガム、例えばローカストビーンガム、グアガム、カラジナ、特に、セルロー

ンおよび他の従来の成分とともに更にグリセリンを添加してもよい。次に最終混合物を所望の塊状剤型寸法に成型し、包装して販売に供する。

典型的な好ましい実施態様、例えば、ここで記載する脂肪系含有でスクロース系含有のコレステルアミン調剤の例においては、コレステルアミンを先ず、単純混合法を用いて、250ブルーム等級のレシチンで別途コーティングする。例えば、精製等級のレシチンをコレステルアミンとともに常態気相中で中程度の混合速度に合わせたNebart混合器に入れる。レシチンは流動し、固体の樹脂粒子をコーティングできるように、室温で液体でなければならない。レシチンの充分なコーティングは約20～30分で得られる。

別の容室内で、グアガムおよびローカストビーンガムの水溶液を調製することにより糖剤マトリックスの調製を開始する。次にゼラチン／

特開平3-58936 (12)

グリセリン水溶液をグアガム／ローカストビーンガム溶液に添加し、均質になるまで混合する。次にフラクトースおよびソルビトールをこの溶液に溶解し、予造コーティングされた有効成分をこの時点で添加する。付加的なグリセリン、フレーバー、ベクタン、着色料およびその他の従来の補助添加物をこの段階で添加してよく、均質になるまで混合を継続する。次に混合物をHotiジインスクリー押し出し機を用いて押し出し、重量20gの棒状の形態に成型する。次に製品を包装段階に供する。

以下の実施例は本発明の更に好ましい例を示すものであり、本発明の有効な範囲を制限する意図はない。明細書および特許請求の範囲を通して、全てのパーセントは、特許の記載が無い限り、最終デリバリーシステムの重量に基づくものである。

実施例 I

し出し、感覚特性および臨床効果を実験した。結果によれば、デリバリーシステム処方の各々は薬品の味を効果的にマスキングしており、不快感の無い平滑なテクスチャーを与えたことが解った。臨床試験ではin vitroおよびin vivoの両方において、効果的な放出および利用性が示された。

実施例 II

有効成分として緩下剤原量を含む食物繊維を含むデリバリーシステムDおよびGを調製した。処方、オオムギフスマをコレステロールアミンと交換したほかは実施例IのA〜Cの処方とそれぞれ同一であった。

実施例 III

有効成分としてジェムフィプロジェルおよび塩化カリウムを使用して、下記の処方に従ってデリバリーシステムを調製した。

以下の処方を用い上記の方法でデリバリーシステムを調製した。

成 分	デリバリーシステム - 重量%				
	A	B	C	D	E
コレステロールアミン樹脂	20	25	30	35	40
レシテン	2.5	2.5	3.0	3.0	3.6
フラクトース	40	46	38	35	30
ソルビトール	7	5	—	—	—
マンニトール	5	2	—	—	—
グアガム	0.04	0.04	0.07	0.1	0.1
ローカストビーンガム	0.04	0.04	0.07	0.1	0.1
水	16	16	18	16	16
ゼラチン	2.5	2.5	3.0	3	3
グリセリン	5.22	5.22	6.16	6.1	6.9
フレーバー	1.7	1.7	1.7	1.7	1.2
	100	100	100	100	100

これらの処方では脂肪非含有スクロース非含有のデリバリーシステムを示す。得られた混合物を種々の形状、例えば棒状および厚切り状に押

成 分	デリバリーシステム* - 重量%	
	H	I
ジェムフィプロジェル	1.5(300mg)	—
塩化カリウム	—	6.4(1.28g)
レシテン	2.5	3.0
フラクトース	58.8	61.6
ソルビトール	7	—
マンニトール	5	—
水	16	18
ゼラチン	2.5	3
グリセリン	5	6.3
フレーバー	1.7	1.7
	100	100

* 20グラムの錠と小片に基づく。

実施例 IV

本実施例のデリバリーシステムは、フラクトース以外の甘味料の使用を示すものである。

成 分	デリバリーシステムY—重量%		成 分	デリバリーシステムX—重量%	
	J	K		L	M
コレステロールアミン	20.0	30	コレステロールアミン樹脂	15.0	20.0
レシチン	2.5	3.0	ベクテン	5.0	10.0
リカシン	52.00	—	レシチン	2.5	3.5
ポリデキストロース	—	37.5	フラクトース	40.0	38.0
サッカリンナトリウム	—	0.5	ソルビトール	7.0	—
グアガム	0.04	0.07	マンニトール	5.0	0.0
ローカストビーンガム	0.04	0.07	水	16.0	18.0
水	16.0	18.0	ゼラチン	2.5	3.0
ゼラチン	2.5	3.0	グリセリン	5.3	6.16
グリセリン	5.22	6.16	フレーバー	1.7	1.7
フレーバー	1.7	1.7			
	100	100			

* 20グラムの投与小片に基づく。

* 20グラムの投与小片に基づく。

上記した本発明は様々に変更できることが明らかである。このような変形は本発明の精神と範囲を外れるものではなく、全てそのような変形は請求範囲に含まれる。

実施例 Y

本実施例はデリバリーシステム中の有効成分として食物繊維（ベクテン）およびコレステロールアミンの組合せの使用を示すものである。

第1頁の続き

⑥Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 47/36	L	7624-4C
47/44	D	7624-4C

⑦発 明 者 ジェイムズ・ジェイ・シヨー アメリカ合衆国ニュージャージー州（07960）モリスタウン、パレービューストリート 34